

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel

Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann

Arbeit unter Leitung von Prof. S. Scheidegger

Primäre Leberkarzinome des Säuglings und Kleinkindes

Pathologisch-anatomische Untersuchung von 2 Beobachtungen
mit 5 Abbildungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

JOSEF KAMBER

von Rickenbach (Kanton Solothurn)

1965



Juris Druck + Verlag Zürich
1967

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel

Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann

Arbeit unter Leitung von Prof. S. Scheidegger

Primäre Leberkarzinome des Säuglings und Kleinkindes

Pathologisch-anatomische Untersuchung von 2 Beobachtungen
mit 5 Abbildungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

JOSEF KAMBER

von Rickenbach (Kanton Solothurn)



Juris Druck + Verlag Zürich

1967



Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. S. Scheidegger.
Tag der Promotion: 6. Juli 1965

EINLEITUNG

Bösartige Tumoren im Säuglings- und Kindesalter unterscheiden sich hinsichtlich Aetiologie, Histogenese, morphologischer Struktur, biologischer Verhaltensweise und Lokalisation wesentlich von den Neoplasmen beim Erwachsenen und stellen für den Pathologen ein immer wieder faszinierendes Problem dar.

In dieser Arbeit wird lediglich auf die primären bösartigen Lebergeschwülste eingegangen und zwar mit besonderer Berücksichtigung des primären Lebercarcinomes. Obwohl nach verschiedenen Statistiken (*Anderson, Glathworth*) die primären Lebertumoren nur einen geringen Anteil unter den kindlichen Neoplasmen ausmachen, besteht doch schon eine recht umfangreiche Literatur, die vor allem in den letzten Jahren durch zahlreiche Mitteilungen und kasuistische Beiträge eine interessante Bereicherung erfahren hat.

Im Sektionsgut des Pathologisch-anatomischen Institutes der Universität Basel konnten in den Jahren 1934–1964 8 primäre kindliche Lebermalignome beobachtet und histologisch untersucht werden.

HÄUFIGKEIT

Ein statistischer Vergleich mit anderen Tumoren des Säuglings- und Kindesalters — beispielsweise der Nephroblastome oder Sympathicogoniome — zeigt, daß die primären Leberneubildungen frequenzmässig zurückstehen, unter ihnen aber das primäre Lebercarcinom als reine epitheliale Geschwulst das häufigste Carcinom im Säuglings- und Kindesalter darstellt (*Anderson, Bigelow und Wright, Edmondson*).

In der Zusammenstellung von *Bodian und White*, die 390 bösartige Tumoren unter 14 Jahren untersucht haben, finden sich 10 Fälle von malignen Geschwülsten der Leber (2,5 %).

Anderson beschreibt anhand des Sektionsgutes einer Kinderklinik 175 maligne Tumoren unter 80 000 Spitaleintritten. In diesem Material waren 12 primäre Lebertumoren enthalten, was ca. einem Anteil von 7,5 % der bösartigen Tumoren entspricht.

Bigelow und Wright berichten über 95 sichere Fälle von primärem Lebercarcinom bei Säuglingen und Kleinkindern, wovon 55 vor dem 2. und 35 Fälle vor dem 1. Lebensjahr aufgetreten waren.

Was die Geschlechtsverteilung anbelangt, fand *Steiner* bei 77 histologisch gesicherten Fällen von primären kindlichen Lebertumoren ein Überwiegen des männlichen Geschlechtes im Verhältnis von 2:1. In Übereinstimmung mit den Angaben von *Bigelow und Wright* fiel die klinische Manifestation in der Untersuchungsserie von *Steiner* auch in die beiden ersten Lebensjahre in mehr als der Hälfte der Fälle (53,2 %).

Auch nach den Angaben von *Edmondson* treten die Lebertumoren meistens vor dem 2. Lebensjahr auf mit deutlicher Bevorzugung des männlichen Geschlechtes.

KLASSIFIZIERUNG

Die morphologische Erscheinungsform der primären, kindlichen Lebertumoren ist gekennzeichnet durch eine außerordentlich starke Vielfalt und Buntheit, eine Tatsache, die zu den verschiedenartigsten Bezeichnungen dieser Tumoren geführt hat und Anlaß zu einer verwirrenden Nomenklatur gegeben hat.

Eine einfache und verständliche Einteilung der Lebertumoren finden wir bei *Clathworthy*, der nach histogenetischen Gesichtspunkten die folgende Zusammenstellung der Lebergeschwülste vornimmt:

1. Tumoren entodermalen Ursprungs

Hepatozelluläres Carcinom, cholangiozelluläres Carcinom, Hepatom, malignes Hepatom, Adenocarcinom, medulläres Carcinom, Adenom, usw.

2. Tumoren mesodermalen Ursprungs

Hämangiom, Hämangioendotheliom, Lymphangiom, Fibrom, Fibroangiom, Sarkom, Angiosarkom, Mesenchymom, Hepatoblastom.

3. Mischtumoren und Teratome

Mischtumor der Leber, Hamartom, Hamartoblastom, Teratom.

In dieser Einteilung wird bewußt dem Tumorcharakter betreffend Gut- oder Bösartigkeit keine Rechnung getragen, weil nach der Auffassung von *Clathworthy* alle derartigen Tumoren als potentiell maligne zu betrachten sind.

Eine ausführliche, nach verschiedenen Autoren modifizierte Klassifizierung der Lebertumoren mit Berücksichtigung der biologischen Verhaltensweise findet sich bei *Glatzl*. Er unterteilt die Lebergeschwülste in 5 Hauptgruppen:

Gruppen	gutartige Tumoren	bösartige Tumoren
1. Epitheliale T.		
a. Hepatoma (Leberzell-)	benignum (adenom)	malignum (carcinom)
b. Cholangioma	benignum	malignum
c. Cholangioma- hepatoma	benignum	malignum
2. Mesenchymale T.		
A. «reine» Formen		Sarkome
		a. niederer Gewebsreife; Rund-, Spindelzellen-, polymorphz. Sarkom u. a.
	Fibrom (-atose) Myxom, Lipom Angiome: Hämangiom	b. höhere Gewebsreife; Fibro-Myxo-, Lipo-, Reto- thel-, Hämangioendothelsarkom Infantile Hämangio- endotheliome Leiomyo- und Rhabdo- myosarkom
	Lymphangiom	
B. «Mischformen» Mesenchymome	M. benignum angiomatodes myxomatodes lipomatodes leio- und rhabdo- myomatodes u. a.	M. (embryonale) malig. angiosarcomatosum myxosarcomatosum liposarcomatosum leio- und rhabdomyo- sarcomatosum u. a.
3. Mischtumoren (Epi- theliale u. mesen- chymale Formationen)	epithelial u. mesen- chymal benign	epith. mal. -mes. ben. epith. ben. -mes. mal epith. mal. -mes. mal.
4. Teratome	T. adultum	T. embryonale
5. Besondere Tumor- formen		Hamartom Primäres «Hypernephrom» Primäre Carcinoide (ekt.) Chorionepitheliom

In der letzten Ausgabe der illustrierten Tumor-Nomenklatur der «Internationalen Union gegen den Krebs» (UICC), in der eine histologische Einteilung der einzelnen Tumoren angestrebt wird,

finden wir unter den bösartigen Tumoren der Leber neben dem Leberzell- und Gallengangscarcinom als dritte Variante das embryonale Carcinom der Leber angeführt. Es werden für diesen primitiven, wenig differenzierten Leberkrebs Synonyme wie *embryonales Hepatom*, *Hepatoblastom* oder *Mischtumor* angegeben.

Eine saubere pathologisch-anatomische Einteilung der primären Lebergeschwülste hinsichtlich Benignität — Malignität wird durch den Umstand erschwert, daß zwischen den einzelnen Tumorformen enge Beziehungen und Übergänge gefunden werden, wie dies *H. Rosenbusch* und *I. Greinacher* nachgewiesen haben. So sind Übergänge von primären Lebercarcinomen in Hamartome wie auch die maligne Entartung primär gutartiger Leberhamartome und -Adenome im Kleinkindesalter beschrieben worden (*W. M. Christopherson* und *H. S. Collier*).

Nach mehreren größeren Statistiken stehen unter den Lebertumoren im Säuglings- und Kindesalter diejenigen epithelialer Abstammung eindeutig im Vordergrund.

Nach *Karlin-Weißmann* sind 73 % der Fälle epithelialer und 20 % mesenchymaler Natur. 7 % entfallen auf Teratome und Mischtumoren.

Steffen beschreibt 55 % Carcinome, 38 % bindegewebige Tumoren und 12 % Mischtumoren.

Packard und *Palmer* konnten in ihrem Autopsiematerial des Denver Children's Hospital in Colorado 9 Fälle von primären, bösartigen Lebertumoren während 14 Jahren beobachten und davon 5 Fälle als Carcinome verifizieren.

In unserem Beobachtungsgut von 8 Fällen in einer Zeitspanne von 30 Jahren finden sich lediglich 2 Carcinome. Die Mehrzahl unserer Tumordiagnosen entfällt auf angeborene dysplastische Bildungen, welche *Albrecht* 1904 erstmals als Hamartome definiert hat. Er umschrieb den Begriff des Hamartomes als «geschwulstartige Fehlbildung, in der sich nur nachweisen läßt eine abnorme Mischung der normalen Bildungsbestandteile des Organes, in dem sie auftreten, sei es der Menge oder der Anordnung oder dem Grade der Ausbildung, Ausreifung nach oder in allen diesen drei Hinsichten».

Albrecht untersuchte Leberadenome mit netzförmigen und adenomatösen Strukturen und fand in diesen Tumoren als Ge-

webskomponenten ausschließlich Leberbauelemente embryonaler Natur, die aber unregelmässig und unproportioniert aufgebaut waren.

Hamartome sind im Prinzip gutartig und können, sofern sie ein selbständiges, lediglich verdrängendes Wachstum aufweisen, von einer Gewebsmiß- oder Fehlbildung als echte Tumoren abgegrenzt werden. In der Tat ist es aber so, daß sich gerade in der Leber eine solche fehlerhafte Gewebsmischung, eine Hamartie, sehr oft zu einem echten, autonomen Tumor entwickelt mit hoher potentieller Malignität. Demzufolge sind die Hamartoblastome der Leber als embryonale Bildungen potentiell als maligne zu bewerten.

EIGENE FÄLLE

1. K. D., 7 ¹ / ₂ Monate altes Mädchen (publiziert bei Greinacher und Hünérwadel)	S. N. 252/34	Hamartoblastom
2. J. Y., 1 Jahr und 21 Tage altes Mädchen (publiziert bei Hünérwadel)	S. N. 665/35	Mischtumor (Osteochondro- epitheliom)
3. G. M., 8 Monate altes Mädchen (publiziert bei Greinacher)	S. N. 707/38	Hamartom
4. D. R., 3 Tage alter Knabe	S. N. 337/52	Hamartoblastom
5. S. M., 9 Wochen altes Mädchen	S. N. 1174/54	Meristom
6. U. M., 8 Monate altes Mädchen (publiziert bei Hünérwadel)	S. N. 591/56	Primäres Lebercarcinom
7. S. R., 11 Jahre alter Knabe (publiziert bei Hünérwadel)	S. N. 923/59	Malignes Mesenchymom
8. C. M., 4 ¹ / ₂ Monate alter Knabe	S. N. 415/64	Primäres Lebercarcinom

5 dieser Fälle erfuhren schon in früheren Publikationen eine eingehende Beschreibung und Beurteilung ihrer histologischen Struktur und werden daher in dieser Arbeit nicht mehr berücksichtigt.

Große Schwierigkeiten in der Einteilung bot Fall 5, ein Lebertumor, welcher äußerst primitiv erschien und hinsichtlich Histogenese weder epithelialer noch mesenchymaler Herkunft zu deuten war. Die Lebergeschwulst bestand aus einem undifferenzierten, embryonalen Keimgewebe mit sehr geringer Ausreifung und fehlender Ähnlichkeit mit dem Muttergewebe. Daher wurde dieser Tumor nach dem Vorschlag von *Fischer-Wasels* als Meristom bezeichnet, ein Ausdruck, welcher nicht allgemein gebräuchlich ist.

Im folgenden werden Beobachtung 5 und 8 eingehend angeführt:

BEOBACHTUNG 5

S. M., 9 Wochen altes Mädchen.

Auszug aus der Krankengeschichte des Kinderspitals Basel (Direktor: Prof. Dr. A. Hottinger) und der chirurgischen Abteilung (Chefarzt: Prof. Dr. R. Nicole).

Anamnese

Der Spitaleintritt des 9 Wochen alten Mädchens erfolgt wegen schlechten Stühlen bei sehr stark aufgetriebenem Abdomen. Trotz prätoxikotischem Zustand besteht kein Fieber. Eine 2 Tage von der Spitaleinweisung durch den Hausarzt vorgenommene Lumbalpunktion ergibt 6/3 Zellen und neg. Pandy. Befunde beim Eintritt: Anaemie von 49 %, Färbeindex 0,85, Leukocytose von 265 000 mit Linksverschiebung. Stoßende Atmung. Im Thoraxröntgenbild beidseits bronchopneumonische Fleckherde. Im aufgetriebenen, gespannten, aber nicht brettharten Abdomen neben vergrößerter Leber verschieblicher, eher weicher Tumor palpabel, der klinisch am wahrscheinlichsten einer stark vergrößerten Milz entspricht. Der Exitus letalis erfolgt nach zweitägiger Hospitalisation an Bronchopneumonie.

Autopsie, S. N. 1174/54 (Protokoll auszugsweise)

Leiche eines weiblichen Säuglings in gutem Ernährungszustand. Abdomen etwas aufgetrieben und steht deutlich über dem Thoraxniveau.

Abdomen: Bei der Inspektion der Bauchorgane fällt ein stark vergrößerter linker Leberlappen auf, welcher an seiner Unterfläche einen 7 cm messenden, klaffenden Kapseleinriß aufweist. An dieser Stelle quillt ein saft- und blutgefäßreiches Gewebe an die Oberfläche. Die übrige Leberkapsel ist zart, etwas fleckig. Die Leber steht in der MCL 3–4 Querfinger unterhalb des rechten Rippenbogens. Die Milz ist wenig über mittelgroß, zeigt glatte Oberfläche und auf Schnitt deutliche Follikel- und Trabekelzeichnung. Der Zwerchfellstand projiziert sich beidseits auf die Höhe des 5. ICR. Brustorgane: Herz von mittlerer Größe mit zartem Klappenapparat. Auf Schnitt zeigt das Myocard eine fleckige Beschaffenheit mit blaßrotgelber Farbe. Die Lungen sind regelrecht gelappt und lassen auf Schnitt ein dunkelblau-rotes Gewebe erkennen, welches im Bereiche der Unterlappen fleckförmig körnige Herde aufweist. In beiden Lungen leicht vermehrter Saftgehalt.

Makroskopischer Befund der Leber

Lebergewicht 525 g (Durchschnittsgewicht der Leber nach Rößle und Roulet von weiblichen Säuglingen bis zu 6 Monaten 140 g). Ein Leberschnitt deckt eine große Tumorbildung auf, die fast den ganzen linken Leberlappen durchsetzt und stellenweise bis unter die Kapsel reicht. Das Tumorgewebe erscheint gefäßreich, feucht und läßt zentral speckige, grauweiße Partien nachweisen. Der Tumor ist relativ scharf gegen das angrenzende, komprimierte Lebergewebe abgesetzt. Letzteres besitzt gelegentlich noch erhaltenen Läppchenbau und ist von rotbräunlicher, stellenweise gelblicher Farbe.

Mikroskopische Untersuchung

Leber. Histologisch handelt es sich um einen primitiven, stark vaskularisierten Tumor mit großen Gefäßen und Blutungen. Die Tumorzellen sind rund, teil-

weise Lymphoblasten vergleichbar und liegen in lockerem Gefüge ohne Bildung bestimmter struktureller Formationen. Neben diesen vorwiegend runden Tumorelementen finden sich auch ausgesprochen spindelige Zellen, die gelegentlich zu Bändern und Balken gruppiert sind, so daß teilweise verbandähnliche Strukturen entstehen. Nur selten kann man in dem lockeren Tumorgewebe Gangbildungen erkennen. Das vorwiegend zarte, retikuläre Stützgewebe zeigt nur gelegentlich faserreiche Areale.

Lunge. Als auffallendsten Befund erkennt man in den Lungen eine Verlegung der Gefäße durch Tumormassen, wobei auch hier das Geschwulstgewebe als primitives, embryonales Keimgewebe imponiert mit kleinen, teils spindeligen Elementen, die in den Maschen eines gelegentlich myxomatös gebauten Stützgewebes liegen. Diese Tumorabsiedlungen erinnern in der Lunge an ein Myxom. In der Elasticadarstellung kann man im weitem nachweisen, wie der Tumor die elastischen Elemente der Gefäßwand zerstört hat.

Das tumorfreie Lungengewebe zeigt eine starke Stauung mit leichterem Oedem und kleine bronchopneumonische Entzündungsherde.

Zusammenfassend können wir aussagen, daß bei dieser Tumorbildung, die aus einem primitiven Keimgewebe besteht, eine histogenetische Deutung unmöglich ist, so daß die Frage Carcinom oder Sarkom offenbleibt. In Anlehnung an *Fischer-Wasels*, der für derartige undifferenzierte Tumoren die Bezeichnung Meristom einführte, kann die abschließende pathologisch-anatomische *Diagnose* folgendermaßen formuliert werden:

Primitiver, maligner Lebertumor vom Typus des Meristomes: Knapp faustgroßer, stark vaskularisierter, faseriger, teils nekrotischer Tumor des linken Leberlappens mit Kompression des umliegenden Lebergewebes. Sprengung der Leberkapsel an der Unterflache des linken Leberlappens. Oligämie des Myocardes und der Nieren. Hämorrhagische, konfluierende Herdpneumonien beider, vor allem des rechten Unterlappens. Umschriebene Blutungen in den weichen Hirnhäuten im linken Frontalpol sowie im linken Temporallappen.

BEOBACHTUNG 8

C. M., 4 $\frac{1}{2}$ Monate alter Knabe.

Auszug aus der Krankengeschichte des Kinderspitals Basel (Direktor: Prof. Dr. A. Hottinger) und der chirurgischen Abteilung (Chefarzt: Prof. Dr. R. Nicole).

Anamnese

4½ Monate alter Knabe, zweites Kind gesunder italienischer Eltern. Leichte, rechtzeitige Geburt. Geburtsgewicht: 3550 g, Länge: 51 cm.

4 Wochen ausschließlich Brusternährung, anschließend künstliche Ernährung mit Humana-, Galactina-Milch, Galactina-Gemüse.

Etwa 8 Tage vor dem Spitaleintritt Auftreten von Erbrechen, bis zu 2 Schoppen im Tag. Erbrechen sofort nach dem Trinken und nicht im Strahl. Vom Hausarzt wird ein Schoppenzusatz verordnet, doch ohne Erfolg. Erbrechen bleibt weiterhin bestehen. Am 7. März 1964 Spitaleintritt mit Verlegung von der medizinischen auf die chirurgische Abteilung am Eintrittstage nach verschiedenen Abklärungsuntersuchungen mit der Diagnose: „Tumor in abdomine. Hepatosplenomegalie.“

Status beim Eintritt; Sehr blasses, altersgemäß entwickeltes Kind in reduziertem Ernährungszustand und Allgemeinzustand. Herabgesetzter Hautturgor. Herzaktion regelmäßig, pueriles Atemgeräusch über den Lungen. Keine neurologischen Befunde. Abdomen: etwas gespannt und steht deutlich über dem Thoraxniveau. Im rechten Abdomen läßt sich eine steinharte, höckerige Resistenz palpieren, bis zur Mittellinie und bis zur Nabelgegend reichend, kaum verschieblich und von der Leber nicht abgrenzbar. Die Milz steht 1 Querfinger unterhalb des linken Rippenbogens mit eher derber Konsistenz. Die Nierenlogen sind unauffällig, die Extremitäten frei beweglich. Im Thoraxröntgenbild ist eine Verdrängung des Herzschatte nach links auffallend. Das i. v. Pyelogramm deckt eine große Verschattung im rechten Oberbauch auf, die bis zum rechten Beckenkamm reicht. Starke Verdrängung des Darmkonvolutes nach links. In der Magendarmpassage ist ebenfalls eine Verlagerung des Magens nach vorn und nach links nachweisbar. Übrige Befunde: Hämoglobin 8,3 g%. Erythrocyten 3,4 Mill., Leukocyten 16 000. Thrombocyten 413 000. Probeparotomie am 7. März 1964 mit großem rechtsseitigen Transrektalschnitt. Nach Eröffnung des Peritoneums stößt man auf eine derbe Leber, die fast nur aus Tumorgewebe besteht, wobei die einzelnen Tumorknoten teils haselnußgroß erscheinen, teils miteinander konfluieren und im rechten wie auch im linken Leberlappen gelegen sind. Bei der Entnahme einer Probebiopsie aus dem rechten Lappen war ersichtlich, daß der Tumor auch gegen die Tiefe hin die Leber weitgehend zerstört hat. Ebenfalls Vergrößerung der paraaortalen Lymphknoten. Nach Instillation von SPI Verschuß mit durchgreifenden Nähten. Die Probebiopsie ergibt: Pathologisch-anatomisches Institut Basel (EN. 4306/64). Diagnose: Dysontogenetischer Lebertumor: zum Teil hepatozelluläres, solide, zum Teil drüsig gebautes Carcinom. Am 1. postoperativen Tage nach adäquater postnarkotischer Somnolenz und relativ unauffälliger Nacht perakuter Exitus letalis.

Autopsie, S. N. 415/64 (Protokoll auszugsweise)

Männlicher, kräftig und proportioniert gebauter Säugling. Keine ikterische Verfärbung der Haut. Venae-sectionswunde über dem linken, inneren Malleolus.

12 cm messende rechtsseitige, mit Einzelknopfnähten verschlossene frische Laparatomiewunde.

Abdomen: Kein Ascites. Leber ist stark vergrößert, zeigt höckerige, teils mit Blut belegte Oberfläche und überragt um gut 4 Fingerbreiten den rechten Rippenbogen. Rechter Leberlappen mit frischer Biopsiewunde. Deutliche Verdrängung des Magens und der unterschiedlich kontrahierten Dünndarmschlingen nach links, Raffung der Mesenterialwurzel. Mesenteriale und pankreatische Lymphknoten zu derben, pflaumengroßen Konvoluten verschmolzen. Brustorgane: Zwerchfellstand rechts: 4. Rippe, links 5. ICR. Mediastinum mit Herz durch haselnußgroße, rechtsseitige, paracardial gelegene Zwerchfellmetastase geringgradig nach links verlagert. Herzgröße entspricht der Leichensaust, Herz gut kontrahiert mit eher blutarmem Myocard. Pleurahöhlen ohne fremden Inhalt. Beide Pleuren durchsetzt mit stecknadelkopf- bis erbsgroßen weichen und blutreichen Knoten. Lungengewebe auf Schnitt in den Randabschnitten der Oberlappen emphysematös und vor allem in den Unterlappen von zahlreichen, ebenfalls von sehr weichen und stark durchbluteten Metastasenknötchen infiltriert. In der Arteria pulmonalis dextra, im Hauptstamm des Gefäßes, findet sich ein 10:2 mm messender Embolus.

Makroskopischer Befund der Leber

Lebergewicht 558 g (Durchschnittsgewicht der Leber von männlichen Säuglingen bis zu 6 Monaten nach Rößle und Roulet 164 g). Die stark vergrößerte Leber zeigt teils eine glatte Oberfläche, teils ist diese aber stark knotig verändert, wobei die einzelnen Knoten eine kleine zentrale Delle erkennen lassen. Der rechte Leberlappen ist vom Tumor stärker befallen wie der linke. Das Tumorgewebe ist ziemlich derb und von weißgelber Farbe. Die einzelnen Tumorknoten sind teilweise zentral etwas erweicht und vielfach unscharf gegen das angrenzende Leberparenchym abgesetzt. Letzteres ist in Umgebung der Geschwulstknoten oft deutlich eingesunken. Das tumorfreie Lebergewebe läßt einen erhaltenen Läppchenbau erkennen und zeigt eine braungelbe Farbe. Auf Schnitt sind die intrahepatischen Gefäße meist deutlich komprimiert, in einigen Lebervenen- und Pfortaderästen liegen braungelbe Massen (Geschwulst-Thromben).

Mikroskopische Untersuchung

Leber. Schon bei Lupen-Vergrößerung zeigen mehrere Schnitte eine weitgehende Zerstörung der normalen Leberarchitektur. Die Kapsel ist deutlich bindegewebig verdickt und zeigt an mehreren Stellen Fibrinabscheidungen, kleinere Blutungen und hämatogene Entzündungszellen. Von der Kapsel ziehen unterschiedlich breite, bindegewebige Septen in das Leberparenchym und unterteilen das tumorfreie Lebergewebe in unregelmäßig angeordnete Felder. Vereinzelt lassen sich noch Reste von Leberläppchen erkennen. Um die Zentralvene herum ist eine deutliche bindegewebige Proliferation erkennbar. Feine binde-

gewebige Septen ziehen von der Zentralvene gegen die Läppchenperipherie. Die Leberepithelien zeigen eine Druckatrophie. Die Leberzellbalken sind stark verschmälert. Ebenfalls läßt sich in den Sinusoiden eine mesenchymale Reaktion deutlich erkennen. Hier und da sind die Sternzellen geschwollen. Es finden sich nur vereinzelte Erythrocyten in den Lebersinusoiden.

Das noch erhaltene Leberparenchym grenzt an stark gewuchertes Bindegewebe, welches durchsetzt wird von Tumorgewebe mit unterschiedlichem strukturellem Aufbau.

Größere Tumorknoten zeigen Zellelemente, welche an Leberepithelien erinnern. Diese Tumorzellen liegen teilweise in einem sehr lockeren Verband, teilweise sind sie aber in Strängen und Zügen angeordnet und lassen einen trabekulären Aufbau erkennen. Die Tumorzellen besitzen in diesen größeren Knoten einen relativ großen Kern, welcher mehrere Nucleoli erkennen läßt und ein zartes, feines Chromatingerüst aufweist. Dieser Kern erscheint in seiner Form vorwiegend rund, daneben finden sich aber auch reichlich ovale und etwas exzentrisch gelegene Tumorzellkerne. Auffallend ist der Reichtum an atypischen Mitosen. Einzelne Tumorzellen färben sich stärker basophil an, sie zeigen eher einen kleinen, runden, sehr stark chromatinreichen Kern. Das Zytoplasma dieser Tumorelemente ist deutlich eosinophil angefärbt. In diesen größeren soliden Tumorknoten ist das Zellbild im großen und ganzen monoton, es finden sich nur gelegentlich Zellgruppen, deren Zellkerne durch eine stärkere Polymorphie auffallen. In diesen Knoten erkennt man zwischen den einzelnen Tumorelementen ein vorwiegend feines retikuläres Bindegewebe, welches aber vor allem gegen die Peripherie der Tumorknoten hin eine deutliche hyaline Umwandlung erfährt und das übergeht in die breiten kollagenisierten Bindegewebsefelder, welche die einzelnen Tumorknoten voneinander abgrenzen.

Weitere Tumorknoten zeigen ein anderes Bild. Diese Knoten sind ausgezeichnet durch eine stärkere Stromareaktion, wobei das Bindegewebe auch im Zentrum weitgehend hyalinisiert erscheint und die einzelnen Tumorelemente sehr locker in diesem Stroma eingefügt sind. Diese Knoten zeigen einen sarkomatösen Aufbau. Es läßt sich hier auch eine stärkere Zellpolymorphie erkennen. Der eine Anteil des Tumors mit eindeutig carcinomatösem Charakter zeigt adenomatöse und tubuläre Formationen. Es finden sich mehrere Knoten, in welchen man neben dem soliden und teils trabekulären Aufbau Schlauchbildungen erkennen kann. Diese Adenomformationen liegen teilweise innerhalb dieser Knoten im hyalinisierten Bindegewebe, größtenteils finden sich die adenomatösen Wucherungen in den breiten bindegewebigen Septen, welche die einzelnen Tumorknoten vom noch erhaltenen Leberparenchym abtrennen. Diese Schläuche tragen vorwiegend ein niedriges, kubisches, einschichtiges Epithel und erinnern bei nur oberflächlicher Betrachtung an gewucherte Gallengänge. Die Zellkerne sind ausgezeichnet durch einen unterschiedlichen Chromatingehalt. Vorwiegend besteht aber ein sehr dichtes Chromatingerüst, welches sich stark basophil anfärbt. Einzelne dieser Schläuche sind stark komprimiert, andere lassen noch ein deutliches Lumen, jedoch keine Galle-

bildung nachweisen. Die starke Basophilie dieser adenomatösen, teils tubulären Tumorformationen ist auffallend, und es hebt sich demzufolge diese Tumorkomponente eindeutig von den soliden, teils trabekulären Tumorknoten ab.

Bemerkenswert sind die zahlreichen Gefäßeinbrüche der Lebergeschwulst. In den sehr stark verbreiterten periportal Feldern kann man vielfach Tumorthromben in den venösen Gefäßen der periportal Felder nachweisen. Diese Geschwulstthromben zeigen einen soliden Aufbau. Die Geschwulstzellen lassen wiederum eine deutliche Polymorphie nachweisen. Die Lebervenen sind deutlich dilatiert. Die Leberarterien sind frei von Tumorelementen. In diesen verbreiterten periportal Feldern lassen sich auch zahlreiche Gallengänge beobachten. Es ist auch eine Verschleppung von Tumorelementen in die Lebersinusoiden erkennbar.

Dieser Lebertumor zeigt eine intensive hämatogene intrahepatische Ausbreitung, welche nicht nur auf die Leber beschränkt bleibt, sondern auch zu zahlreichen extrahepatischen Metastasen geführt hat.

Im Fettpräparat ist eine diffuse, vorwiegend feintropfige Verfettung vorhanden. Diese Verfettung ist zentrolobulär intensiver. Auch in den Tumorzellen sind gelegentlich feine Fetttropfen nachzuweisen. Außerdem finden sich in dieser schwer tumorös veränderten Leber Zirkulationsstörungen in Form von umschriebenen Blutungen.

Lunge. Die Lunge zeigt eine starke passive Hyperämie. Die größeren wie auch die kleineren in den Alveolarsepten gelegenen Gefäße sind stark angeschoppert mit Erythrocyten. Zudem findet sich ein leichtes Emphysem. Die Alveolen enthalten Oedemflüssigkeit. Eine pneumonische Infiltration fehlt, hingegen ist eine starke Metastasierung in beiden Lungen vorhanden. Der Tumor breitet sich in den Lungen vorwiegend in den perivaskulären und peribronchalen Lymphspalten aus. Daneben kommen größere Metastasenknötchen in beiden Lungen vor. Diese Metastasen sind durch eine sehr starke Durchblutung ausgezeichnet. Es fehlen in den Lungenmetastasen adenomatöse Formationen. Die Tumorzellkerne sind ausgezeichnet durch starke Atypien. Es finden sich auch reichlich atypische Mitosen. Ebenfalls ist der Chromatingehalt der einzelnen Zellkerne sehr unterschiedlich. Mehrfach zeigen die Tumorelemente einen großen Protoplasmaleib, welcher eosinophil angefärbt ist.

Die Pleura pulmonalis ist sehr stark von Tumor durchwachsen. Auch hier ist die Geschwulst weitgehend aufgelöst, teilweise sarkomähnlich umgeändert. In den Randgebieten einzelner Pleurametastasen finden sich größere Blutungen.

Tracheale Lymphknoten. Diese zeigen eine massive Tumordurchsetzung. Auch hier liegen die Tumorepithelien nicht in eigentlichen Verbänden, sondern täuschen ein sarkomähnliches Bild vor. Die Tumormetastasen lassen außerdem ein ziemlich zartes Stroma erkennen. Eine Gallebildung kann man in solchen Metastasen nicht nachweisen.

Pankreatischer Lymphknoten. Auch dieser Lymphknoten ist massiv von Carcinom durchsetzt. Die Metastase zeigt hier gelegentlich eine stärkere binde-

gewebige Reaktion. Die Tumorelemente erscheinen hier stellenweise eher klein und liegen locker in den Maschen eines Netzwerkes, welches durch zarte bindegewebige Fasern gebildet wird.

Cervicaler Lymphknoten. Ein in der Umgebung der Thymus gelegener Lymphknoten wird ebenfalls sehr massiv vom Carcinom infiltriert. Der Tumor erscheint hier stärker aufgelöst. Die Metastase läßt auch größere Blutungen erkennen. Die Tumorelemente sind hier im allgemeinen deutlich polymorph, imitieren nur wenig Leberepithelien und erinnern am ehesten an embryonale Zellen.

Die abschließende pathologisch-anatomische *Diagnose* lautet: Dysontogenetisches, entdifferenziertes Lebercarcinom. Status nach Probeexcision der Leber. Leichte Verfettung des Leberparenchymes. Multiple Metastasen der Lungen und der Pleura. Rechtsseitige Zwerchfellmetastase. Metastasen der mesenterialen und pankreatischen Lymphknoten.

Kleine Embolie in die Arteria pulmonalis dextra. Passive Hyperämie der Lungen. Oligämie des Myocardes. Oligämie des Nierenparenchymes. Oedematöse Schwellung des Gehirns.

DISKUSSION

Die beiden Tumoren sind in der Leber entstanden. Sie zeigen bei der ausgedehnten Metastasierung die Kriterien der malignen Geschwulst.

Analog dem Leberkrebs der Erwachsenen werden auch die primären kindlichen Lebercarcinome in zwei Hauptgruppen unterteilt, nämlich in Tumoren vom hepatozellulären oder cholangiozellulären Typus, wobei die ersteren in der Kindheit deutlich überwiegen (*Steiner, Packard und Palmer*). Auch heute noch verknüpfen viele Autoren mit dieser Unterteilung der einzelnen Tumorformen in hepato- und cholangiozelluläre Typen histogenetische Aspekte und leiten dementsprechend die hepatozellulären Carcinome von Leberparenchymzellen, die cholangiozellulären Carcinome von Gallengangsepithelien ab. Gerade aber das Vorkommen von sogenannten Mischtypen, also Lebercarcinomen mit beiden Gewebskomponenten in der gleichen Geschwulst, wie auch die neueren Untersuchungen der embryonalen Leberentwicklung mit der Annahme einer gemeinsamen embryonalen Matrix für das sekretorische wie auch für das exkretorische Parenchym, haben eine lebhafte Diskussion über die Histogenese der Lebercarcinome entfacht.

Vor allem vertritt *Köhn* in seiner Monographie über das primäre Lebercarcinom die Auffassung, daß die Interpretation der Lebercarcinome in hepatozelluläre und cholangiozelluläre Formen mit Bezugnahme auf die Histogenese nicht zu Recht besteht und lediglich aus didaktischen Gründen die rein morphologische Klassifizierung noch beibehalten werden soll, aber keineswegs mit histogenetischen Vorstellungen verbunden werden darf.

Dieser Autor mißt bei der starken Variabilität des histologischen Bildes des primären Lebercarcinomes der Beschaffenheit und dem formbildenden Einfluß des Bindegewebes große Bedeutung zu und will die sogenannten cholangiozellulären Krebse mit derbem, fibrösem Stroma aus den sogenannten hepatozellulären Krebsen mit zartem, retikulärem Stroma entstanden wissen, wobei er die Umwandlung der trabekulären Strukturen in tubuläre Formationen dem Einfluß des Bindegewebes unterstellt. Diese Interpretation wird durch die Untersuchungen von *Doljanski* und

Roulet unterstützt. Diese Autoren haben im Kulturversuch die sehr engen und intensiven Wechselbeziehungen und Wirkungen zwischen Mesenchym und epithelialen Elementen nachgewiesen und gezeigt, daß unter dem Einfluß des Mesenchymes aus Leberzellen gangartige Bildungen hervorgehen können. In Kenntnis dieser Tatsachen können außer der Histogenese des primären Lebercarcinomes auch alle anderen Restitutions- und Regenerationsvorgänge — beispielsweise auch die sogenannten Gallengangswucherungen der Lebercirrhose — besser verstanden werden.

Ebenfalls konnten Untersuchungen der Entwicklungsgeschichte der Leber (*Horstmann*) den Übergang von Leberzellen in Gallengangsepithelien nachweisen, wobei die frühere, dualistische Auffassung der Leberentwicklung, welche vor allem von *Hammar* propagiert wurde, an Bedeutung verliert. Ebenso muß auch die Ansicht von *Kühn*, daß sich Leberzellen nur aus Leberepithelien entwickeln können und daß nur Gallenepithelien Gallengangswucherungen hervorrufen können, verlassen werden. Es wird heutzutage die Leber als anatomische und funktionelle Einheit betrachtet. Die Leberzellen und die kleinen intrahepatischen Gallengangszellen besitzen die gleiche embryonale Matrix (*Köhn, Popper*). *Schaper* und *Cohen* leiten alle Regenerationsprozesse von undifferenzierten Zellen mit hoher prospektiver Potenz ab.

Aus den eigenen Beobachtungen soll versucht werden, aus den histologischen Befunden gewisse Schlüsse über die Art derartiger Lebertumoren zu ziehen.

Wie schon makroskopisch ersichtlich war, wird in Beobachtung 8 die ganze Leber — der rechte Lappen stärker als der linke — von Tumorgewebe durchsetzt. Dieses ist vorwiegend in unterschiedlich großen Knoten angeordnet, welche durch ein ziemlich derbes, weitgehend kollagenisiertes Bindegewebe voneinander abgetrennt werden. Das tumorfreie Leberparenchym ist in Umgebung der Geschwulstformationen stark druckatrophisch und feintropfig verfettet. Es finden sich in der Leber nur noch wenige Areale erhaltenen Parenchymes mit intaktem Läppchenbau.

Die Tumorknoten sind gekennzeichnet durch eine verschiedenartige strukturelle Anordnung der einzelnen Tumorelemente. Letztere erinnern in verschiedenen Abschnitten deutlich an embryonale Leberzellen, zeigen dann aber auch vielfach eine stärkere

Anaplasie und Entdifferenzierung mit sarkomähnlichen Bildern. Der eindeutig epitheliale Charakter dieser Geschwulst offenbart sich aber einerseits in den Adenombildungen, andererseits auch im solid-trabekulären Aufbau verschiedener Tumorknoten. Die Epithelstränge sind meist einschichtig und im allgemeinen locker zusammengefügt. Die Carcinomepithelien sitzen zarten, retikulären, gefäßführenden Bindegewebsfasern auf. Vielfach liegen sie auch in den Maschen dieses retikulären Bindegewebsnetzes. Die Größe der Tumorzellen variiert, und neben großen Tumorelementen mit blasigem, großem Zellkern und deutlich erkennbarem Nucleolus, finden sich zahlreiche kleinere, stark basophil angefärbte Tumorzellen mit nur schmalen Zytoplasmasaum.

Sehr deutlich heben sich von diesen solid-trabekulären, teils stark aufgelösten Tumorpartien die adenomatös-tubulären Formationen ab, die größtenteils in den derbfaserigen Bindegewebssepten liegen. In der Beurteilung dieser Schlauchbildungen drängt sich die Frage auf, ob diese Formationen als echte Tumorbestandteile zu bewerten sind, oder ob sie lediglich Gallengangswucherungen darstellen. Da die Epithelien dieser Adenombildungen im Gegensatz zum prismatischen bis zylindrischen Epithel der Gallengänge durchweg niedrig kubisch und einschichtig erscheinen, sehen wir in diesem wesentlichen strukturellen Unterschied einen gültigen Beweis für die Interpretation dieser Schläuche als carcinomatöse Bildungen.

Es ist anzunehmen, daß die tubulären, gallefreien Strukturen eine gewisse Differenzierung darstellen in diesem weitgehend embryonalen Tumor, obwohl zweifellos eine morphologische Ähnlichkeit mit Gallengangswucherungen besteht. In Anlehnung an die unitarische Auffassung der Leberentwicklung sind diese Tubuli nicht von Gallengangsepithelien abzuleiten. Die solid «hepatozellulären» Anteile wie auch die tubulär «cholangiozellulären» Formationen besitzen die gleiche embryonale Matrix und sind von einem undifferenzierten Keimgewebe abzuleiten.

Die unterschiedliche Beschaffenheit des Bindegewebes ist auffallend, wobei die teils sehr breiten, weitgehend kollagenisierten Bindegewebsfelder die tubulären Tumorbildungen enthalten, während die solide-trabekulären Carcinomknoten ein feines kapilläres Stroma besitzen, das lediglich in der Knotenperipherie eine

leichte Kollagenisierung erfährt. Dieses Stromaverhalten deckt sich weitgehend mit den Befunden beim Lebercarcinom des Erwachsenen, wo wir beim sogenannten hepatozellulären, ausgereiften Lebercarcinom meistens ein feines, retikuläres Stroma finden, während jene Form, die üblicherweise als cholangiozelluläres Carcinom bezeichnet wird, in der Regel ein fibrös-kollagenes Stroma zeigt (*Köhn*). Die derbfaserige Stromabildung ist sicher reaktiv entstanden und hat sich wohl im Laufe der Tumorentwicklung und Ausdehnung, möglicherweise unter dem Einfluß der epithelialen Differenzierung, gebildet.

Die in unserer Beobachtung 8 sehr zahlreich vorhandenen Gefäßeinbrüche in Pfortader- und Lebervenenäste mit der Bildung sogenannter Geschwulstthromben sind sehr charakteristisch für das kindliche Lebercarcinom, wobei die Pfortaderäste die eigentlichen ableitenden Venen des Carcinomes darstellen. Zudem können wir in den Geschwulstthromben sehr gut die Grundstruktur des Tumors beurteilen (*Popper*). Diese ahmt embryonales Lebergewebe nach. Ebenfalls kommt in den zahlreichen Lungen- und Pleurametastasen der embryonale, undifferenzierte Charakter dieser Geschwulst deutlich zum Ausdruck. Diese Metastasen sind ausgezeichnet durch ein feines, kapilläres Stroma mit außerordentlich starkem Gefäßreichtum. Die Tumorzellen liegen in lockerem Gefüge in den Maschen dieses aus feinen, retikulären Fibrillen aufgebauten Netzwerkes. Im Gegensatz zu den sehr stark durchbluteten Lungenmetastasen mit sehr zartem Stroma zeigen die übrigen Tumorabsiedlungen in verschiedenen Lymphknotengruppen doch stellenweise Ansätze zur Hyalinisierung des Bindegewebes. Auffallend ist das Fehlen adenomatös-tubulärer Bildungen in allen, nach dem Lungen-Cava-Typ entstandenen Tumorabsiedlungen.

Große Schwierigkeiten bereitet die Frage der Aetiologie und Pathogenese der kindlichen Neoplasmen. Bösartige Tumoren kommen im allgemeinen beim alternden Gewebe vor, wobei eine Exposition mit cancerogenen Noxen möglich ist. Die Neoplasmen des Säuglings und des Kleinkindes, ganz speziell aber konnatale Tumoren sind nicht einfach erklärbar.

Das primäre Lebercarcinom des Erwachsenen entwickelt sich in der überwiegenden Zahl der Fälle — *Edmondson* und *Steiner*

errechneten in ihrem Untersuchungsgut 89,2 % — auf dem Boden einer Lebercirrhose, wobei die Laennec'sche Form als Grundlage für die Tumorentstehung die häufigste Gewebsalteration der Leber darstellt. Daß sich in einer cirrhotischen Leber mit ausgedehnten Regenerations- und Restitutionsvorgängen ein Carcinom entwickeln kann, erscheint durchaus verständlich, und der kausale Zusammenhang ist in den von *Herxheimer* und *Yamagiwa* beobachteten kontinuierlichen Übergängen der Cirrhose zu hepatomartigen Regeneraten und zum echten Lebercarcinom erwiesen. *Roulet* faßt das Lebercarcinom geradezu auf «als das Ergebnis einer Hyperplasie mit Entgleisung als eine der extremsten Ausdrucksformen eines regeneratorschen, hyperplastischen Leber-epithels im Verlaufe einer Cirrhose».

In diesem Zusammenhang sei auch auf Virusinfekte, besonders auf die Hepatitis epidemica als möglichen ätiologischen Faktor der Lebercirrhose und damit der Krebsentwicklung auf dem Boden einer posthepatitischen Cirrhose aufmerksam gemacht.

Ebenfalls sind für das Auftreten einer Lebercirrhose mit Übergang in Carcinom Ernährungsfehler von großer Bedeutung und *Kalk* hat nachgewiesen, daß Hepatosen als Folge einer Mangelnahrung, besonders häufig in Cirrhose und in einem gewissen Prozentsatz in Carcinom übergehen. Auch *Roulet* konnte die starke Häufung der Lebercirrhose und des Lebercarcinomes unter den Eingeborenen Afrikas durch eine schwere Ernährungsstörung, namentlich durch Eiweißmangel, erklären. Auch tierexperimentelle Untersuchungen weisen in diese Richtung.

Eine parasitär bedingte Lebercirrhose kann zu einem Carcinom überleiten. Der Infektion mit *Distomum japonicum* kommt eine ätiologische Bedeutung zu (*Büchner*).

Alle diese zu einer Leberschädigung mit potentieller Carcinombildung befähigten Noxen verlieren aber als ätiologische Faktoren beim Lebercarcinom des Säuglings und des Kleinkindes, welches uns ohne Cirrhose begegnet, erheblich an Bedeutung und fallen ätiologisch bei den konnatalen Tumoren gänzlich außer Betracht.

Obwohl wir wissen, daß kindliche Lebertumoren enorm rasch wachsen können und gelegentlich eine fast explosionsartige Metastasierung aufweisen, möchten wir doch annehmen, ohne aller-

dings einen sicheren Beweis erbringen zu können, daß bei unserem 4½ Monate alten Säugling (Beobachtung 8) das Lebercarcinom schon bei der Geburt vorhanden war, so daß eine pränatale, intrauterine Tumorgenese zu vermuten ist.

Die Leber ist geradezu das klassische Organ für die Entstehung angeborener, dysplastischer Laesionen, besteht doch embryonal während der Organogenese zwischen den formbildenden Faktoren, nämlich dem Mesenchym, aus welchem sich das kapilläre und sinusoidale Bindegewebe sowie das kollagene Bindegewebe entwickelt und dem entodermalen Epithel, aus welchem das eigentliche organspezifische Parenchym hervorgeht, eine sehr enge gegenseitige Beziehung und Beeinflussung (*Popper*). Aus dieser Tatsache heraus wird es ohne weiteres klar, daß eine Störung dieser Formungsfaktoren Anlaß zu abwegigen und abartig aufgebauten Fehlbildungen geben kann (*Kaufmann*). Da dieses dysplastische, fehlgebildete Gewebe oft Tumorcharakter annehmen kann, ist die Entscheidung Tumor oder lediglich Mißbildung meistens nicht ganz einfach zu treffen. Tatsächlich stehen diese tumorähnlichen Fehlbildungen, diese Hamartome, oft an der Grenze zwischen Mißbildung und Tumor.

In der eigenen Beobachtung 8 handelt es sich um keine harmlose Mißbildung mit Hamartomcharakter, sondern um ein echtes, vorwiegend solid, teils adenomatös gebautes Lebercarcinom mit ausgedehnten Gefäßeinbrüchen und intensiver Metastasierung, also eine rein epitheliale Geschwulst von gemischtem «hepatocholangiozellulärem» Typus, jene Form nämlich, die als klassisches Beispiel für das embryonale, maligne Hepatom des Säuglings und Kleinkindes mit sehr akutem Verlaufe gilt.

Da sich in diesem Tumor ausschließlich epitheliale Tumormformationen vorfinden, kann die Geschwulst gegenüber anderen kindlichen Neoplasmen der Leber leicht abgegrenzt werden. Vor allem kann ein Misch tumor der Leber mit epithelialen und mesenchymalen Tumorbestandteilen oder gar ein Sarkom — ebenfalls im Säuglings- und Kleinkindesalter häufige Hepatoblastome — wegen dem vollständigen Fehlen sarkomatöser Tumorbildungen ausgeschlossen werden. Außerdem fällt bei der Abwesenheit von leberfremdem Gewebe die Diagnose eines teratogenen Blastomes ebenfalls weg.

In der Interpretation der Pathogenese und besonders der formalen Genese angeborener Tumoren ist äußerste Vorsicht geboten. Obwohl in unseren Beobachtungen das Tumorgewebe morphologisch eindeutig embryonales Leberparenchym imitiert, ist es nicht erlaubt, ohne weiteres aus dem histologischen Bild des Krebses bindende histogenetische Rückschlüsse zu ziehen. Wir wissen heute, daß sich ein bösartiger Tumor niemals aus einer normalen, ausgereiften Zelle entwickeln kann, sondern daß undifferenzierte Zellen mit hoher prospektiver Potenz bei fehlgeleiteter Differenzierung Anlaß zur Carcinomentstehung geben. Das Carcinom stellt also in jedem Falle ein «Fehlregenerat» dar (*Fischer-Wasels, Büchner*). Trifft diese Theorie zu, braucht man in der histogenetischen Beurteilung von Plattenepithelcarcinomen des Bronchus, der Gallenblase, des Corpus uteri keineswegs mehr die Annahme einer Metaplasie oder gar die Beanspruchung der alten Cohnheimschen Theorie der «Keimverlagerung». Dieses undifferenzierte Keimmateriale, welches wir sogenannten Indifferenzonen zuordnen (*Rößle, Büchner*), kann verschiedene Epithelarten nachahmen.

Wir nehmen an, daß sich in unserem Fall 8 das Lebercarcinom aus embryonalen Anlagen während der Ontogenese entwickelt hat, wobei wir aber nicht in der Lage sind, anzugeben, welche körpereigenen, congenitalen Faktoren oder exogenen Noxen zur Tumorentwicklung geführt haben. Aus der Literatur und tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, daß neben Röntgenbestrahlung in der Schwangerschaft auch ein Sauerstoffmangel verschiedenster Genese (*Büchner*) die frühesten Stadien der Ontogenese stören, aber auch eine Tumorbildung zu induzieren vermögen. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch eine Mitteilung von *Schapiro*, der von 2 Fällen von angeborenem Lebercarcinom bei Säuglingen berichten konnte, deren Mütter während der Schwangerschaft eine Hepatitis epidemica durchgemacht hatten.

Obwohl die kindlichen, bösartigen Lebertumoren in der überwiegenden Mehrzahl ohne Cirrhoe auftreten, finden sich im Schrifttum mehrere Mitteilungen über Tumorbildung nach Cirrhose und kindlicher Hepatitis, wobei der ätiologisch unklaren

Riesenzellhepatitis des Säuglings eine gewisse Bedeutung beigemessen wird (*Kratkova, Roth*).

In unserer Beobachtung 8 finden sich in der Schwangerschaftsanamnese der Mutter außer geringen Nierenbeschwerden gegen Ende der Gravidität keine exogenen Noxen, vor allem keine Virusinfekte oder langdauernden Bestrahlungen, welche für eine Störung der Ontogenese verantwortlich gemacht werden könnten. Trotzdem müssen wir das beschriebene Lebercarcinom zu den dysontogenetischen Tumoren rechnen, zu jener Tumorgruppe also, deren Tumorelemente von embryonalen Restanlagen mit fehlendem sinnvollen Einbau in das ausreifende Organ abzuleiten sind und die als embryonale Tumoren die Mehrzahl der kindlichen Neoplasmen darstellen.

Im Gegensatz dazu findet sich in der Beobachtung 5 ein äußerst primitiver, embryonaler Tumor, bei welchem nicht einmal entschieden werden kann, ob er als Carcinom oder Sarkom aufzufassen ist. Aus diesem Grund lassen histologische Untersuchungen keine Deutung über die Entstehung des erstbeschriebenen Lebertumors zu. Diese Beobachtung stellt jedoch einen wichtigen Beitrag zu den malignen Lebertumoren dar und zeigt eine äußerst primitive embryonale Form.

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden primäre, bösartige Lebertumoren des Säuglings und des Kleinkindes beschrieben, und 2 Beobachtungen werden eingehender untersucht. Bei der Beobachtung 5 handelt es sich um einen äußerst primitiven Lebertumor bei einem 9 Wochen alten Mädchen, der als Meristom bezeichnet wird. In der Beobachtung 8 findet sich bei einem 4 $\frac{1}{2}$ Monate alten Knaben ein für das Säuglings- und Kleinkindesalter typisches, primäres Lebercarcinom mit Differenzierung zu epithelialen Schläuchen.

LITERATURVERZEICHNIS

- Albertini, A. v.*: Histologische Geschwulstdiagnostik. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1955.
- Albrecht, E.*: Über Hamartome. Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. Jena, 7: 153, 1904.
- Allen, R. A. and J. R. Lisa*: Combined liver cell and bile duct carcinoma. Am. J. Path. 25: 647-655, 1949.
- Anderson, W. A. D.*: Pathology 4th ed. The C. V. Mosby Company. St. Louis 1961.
- Anderson, D. H.*: Tumors of Infancy and Childhood. Cancer 4: 890-906, 1951.
- Bartlett, W. C. and J. G. Shellito*: Hamartoma of the Liver. Surgery 29: 593-595, 1951.
- Bauer, K. H.*: Das Krebsproblem, 2. Aufl. Springer-Verlag, Berlin 1963.
- Bergeret, C. and F. Roulet*: Au sujet des ictères graves, de la cirrhose et du cancer primitif du foie chez le noir d'Afrique. Acta trop. 4: 210-237, 1947.
- Beynon, A. E.*: Primary Carcinoma of the Liver in a boy aged 15. Lancet 2: 528-530, 1948.
- Bigelow, N. H. and A. W. Wright*: Primary Carcinoma of the Liver in Infancy and Childhood. Cancer 6: 170-178, 1953.
- Bodian, M.*: Die Pathologie der bösartigen Geschwülste im Kindesalter. Päd. Fortbildungskurse, Vol. 13, 1-12, Karger-Verlag, 1964.
- Bodian, M. and L. L. R. White*: Neoplastic disease in childhood. Great Ormond Street Journal 4, 1952.
- Bruni, R.*: Primäres Angioendothelsarkom der Leber bei Kindern. Minerva pediat. (Torino) 8: 1348, 1956.
- Büchner, F.*: Spezielle und Allgemeine Pathologie. Verlag Urban und Schwarzenberg, München-Berlin, 1955.
- Carnahan, D. S., Jr.*: Primary Hepatoma with Metastasis to Long Bone. Radiology, 55: 844, 1950.
- Christopherson, W. M. and H. S. Collier*: Primary benign Liver-cell Tumors in Infancy and Childhood. Cancer 6: 853-861, 1953.

- Clatworthy, H., Th. Boles and W. Newton: Primary tumors of the Liver in Infants and Children. Arch. Dis. Childh. 179: 21, 1960.
- Crigler, J. F. and V. A. Najjar: Congenital familial non hemolytic Jaundice with Kernicterus. Pediatrics 10: 169, 1952.
- Crocker, W. and S. Cleland: Infantile hemangioendothelioma of the liver. Pediatrics 19: 596, 1957.
- Dargeon, H. W.: Malignant Tumors in Childhood. In Nargeon H. W. Ed.: Cancer in Childhood and a discussion of certain benign Tumors. St. Louis. C. V. Mosby Co. 1940, 21-30.
- Doljanski, L. und F. C. Roulet: Über die gestaltende Wechselwirkung zwischen dem Epithel und dem Mesenchym, zugleich ein Beitrag zur Histogenese der sog. «Gallengangswucherungen». Virchows Arch. path. Anat. 292, 256, 1934.
- Edmondson, H. A.: Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of liver in infancy and childhood. Am. J. Dis. Child. 91: 168-186, 1956.
- Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Fascicle 25. Armed Forces Institute of Pathology 1958.
- Edmondson, H. A. and P. E. Steiner: Primary Carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48 900 necropsies. Cancer 7: 462-503, 1954.
- Eggel, H.: Über das primäre Carcinom der Leber. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. 30: 506, 1901.
- Endrei, E.: Extrasuprarenale Geschwülste des sympath. NS im Kindesalter. Ann. Paediat., 181: Nr. 4.
- Ewing, J.: Neoplastic Diseases: a Treatise on Tumors, 4th ed. Philadelphia. W. B. Saunders Co. 1940: 735-761.
- Fajers, C. M. et al.: Primary carcinoma of the liver and giant-cell hepatitis in infancy. Acta Paediat. 49: 96, 1960.
- Fanconi, G. und A. Wallgren: Lehrbuch der Paediatric. Benno Schwabe & Co., Basel/Stuttgart 1958.
- Farber, S.: Malignant Tumors in early Life. In Nelson, W. E., Ed.: Mitchell-Nelson Textbook of Pediatrics, 5th ed. Philadelphia W. B. Saunders Co. 1950: 426-434.
- Florentin, P., G. Gauber und C. Maginot: Hepatoblastom bei einem Neugeborenen. A. path., N. S. 1: 507, 1956.
- Franklin, R. G. and G. F. Downing: Primary Liver Tumors. Am. J. Surg. 73: 390, 1947.
- Friederici, L.: Primäres Lebersarkom bei einem 5 Monate alten Knaben. Zbl. Path. 88: 373, 1952.
- Froboese, C.: Kindskopfgroßes echtes Teratoma triphylicum adultum polycysticum congenitum der Leber als absolutes Geburtshindernis. Zbl. allg. Path. 89: 364-379, 1952.

- Gaisford, W. F.: Malignant disease in infancy and childhood. Arch. Dis. Child. 24: 1-6, 1949.
- Gierhake, F. W.: Über eine Lebergeschwulst im Säuglingsalter (Hamartom) Zbl. Path. 90: 323, 1953.
- Glatzl, J.: Primäre Lebergewächse im Kindesalter (Bericht über ein malignes Mesenchymom). Frankf. Zschtr. f. Path., 71: 14-32, 1961.
- Greinacher, I.: Zur Kenntnis der Leberhamartome. Beitr. path. Anat. 111, 1, 1949.
- Haan, J. de: Primäres Angiosarkoma alveolare multiplex der Leber bei einem 4 Monate alten Kind. Zieglers Beitr. 34: 215, 1903.
- Hammar, I. A.: Arch. Anat., Anat. Abt. 1893, 123.
- Hammer, F.: Beiträge zur Pathologie des Neugeborenen. Ztschr. Geburtsh. u. Gynäk. 50: 213-232, 1903.
- Hanot, V. and A. Gilbert: Etudes sur les maladies du foie. Paris. Asselin und Houzeau. 1888.
- Hansen, A. E., M. R. Ziegler and I. McQuarrie: Disturbance of Osseous and Lipid Metabolism in Child with Primary Carcinoma of the Liver. J. Pediat. 17: 9-30, 1940.
- Hartz, P. H. and A. van der Sar: Teratoma of the liver in an Infant. Am. J. Clin. Path. 15: 159-162, 1945.
- Herxheimer, G.: Lebergewächse. Henke-Lubarsch: Handbuch der spez. path. Anatomie und Histologie, Bd. V/I, 1930.
- Horstmann, E.: Arch. Entw. mechan. 139: 363, 1939.
- Hou, P. and Ch. McFadreau: Glycogen in primary carcinoma of the liver. J. Path. 72: 411, 1956.
- Hünerwadel, U.: Lebertumoren im Kindesalter. Ann. Paed. 198, No. 1, 1962.
- Hung, W., R. M. Blizzard, C. J. Camacho, W. L. Nyhan: Precocious puberty in a boy with hepatoma and circulating gonadotropin. J. Pediat. 63: 895, 1964.
- Kay, S. and P. C. Talbert: Adenoma of the Liver, Mixed Type (Hamartom). Report of 2 Cases. Cancer 3: 307-315, 1950.
- Kalk, H.: Dtsch. med. Wschr. 1947, 308; 1948, 310; 1950, 225.
- Karlin-Weißmann, B.: XI. Congr. ped. langue franç. Lyon (1947): zit. n. Salome.
- Kaufmann, E.: Lehrb. d. spez. path. Anat. 11/12. Aufl. Bd. II, 2. Teil. Berlin: W. Gruyter und Co. 1958.
- Kempf, J. und R. Korn: Primärer Leberkrebs beim Kind. Ann. Anat. path. 1: 514, 1956.
- Kiesewetter, W. B. and E. J. Mason: Malignant tumours in childhood. JAMA 172, 1117, 1960.

- Koch, K. and J. Bradford: Primary carcinom of the liver in infancy. A.M.A. Am. J. Dis. Child. 98: 86, 1959.
- Köhn, K.: Der primäre Leberkrebs (Monographie). Springer-Verlag Berlin, 1955.
- Kratkova und Masek: Multinoduläres Lebercarcinom auf zirrhotischer Grundlage nach epidemischer Hepatitis. Ceskoslov. Onkol. 3: 128, 1956.
- Kudlich, H.: Zu den Bildungsanomalien der Leber. Frankfurt. Z. Path. 36: 346, 1928.
- Kühn, H. A.: Beitr. path. Anat. 109: 389, 1947.
- Leffers, J.: Über eine seltsame maligne Mischgeschwulst der Leber bei einem 16 Monate alten Knaben. Beitr. path. Anat. 105: 203, 1941.
- Levick, C. B. and J. Rubie: Haemangioendothelioma of the Liver Simulating Congenital Heart Disease in an Infant. Arch. Dis. Childhood 28: 49-51, 1953.
- Litman, S. N. and A. H. Wells: Malignant Hepatoma in an Infant. Minn. Med. 27: 731, 1944.
- Martoni, L. und F. Brilli: Primäre Geschwülste der Leber im Kindesalter. Clin. pediat. 36: 3, 1954.
- McDougal, R. A. and Ch. D. Gatzimos: Primary carcinoma of the liver in Infants and Children. Cancer (Philad.) 10: 678, 1957.
- McNamara, W. L., W. H. Benner and L. A. Baker: Primary Carcinoma of the Liver: Am. J. Surg. 80: 545-549, 1950.
- Mikula, M. and F. Klein: Primarny karcinom jatie sedemmesiacneho kojencu. Bratislav. lekar. listy 7: 649-669, 1927: abstr. in Zentralbl. f. Chir. 55: 2670, 1928.
- Milman, D. H. and D. M. Grayzel: Mixed Tumor of the Liver: Report of a case with a Review of the literature. A. M. A. Am. J. Dis. Child. 81: 408-420, 1951.
- Morehead, R. P.: Carcinoma in young persons. Arch. Path. 38: 141-145: 1944.
- Nelson, W. E.: Textbook of Pediatrics Saunders, Philadelphia-London 1959.
- Noeggerath, E.: Geburtshindernis in Folge eines Lebercarcinomes beim Neugeborenen. Dtsch. Klin. 6: 496, 1954.
- Nissel, W.: Die Mischgeschwülste der Leber. Virchows Arch. path. Anat. 269: 446, 1928.
- Ohta, T. and I. Nishiuchi: Primary liver cancer in a child. J. Orient. Med. 26: 983-900, 1937. Abstr. in Am. J. Dis. Child. 55: 423, 1938.
- Packard, G. B. and H. D. Palmer: Primary Neoplasms of the Liver in Infants and Children. Ann. Surg. 142: 214-227, 1955.
- Packard, G. B. and A. W. Stevenson: Hepatoma in Infancy and Childhood. Surgery 15: 292, 1944.

- Patton, R. J.: Hamartoma of the Liver. *Ann. Surg.* 127: 180–186, 1948.
- Pendl, O. and A. Scherlacher: Über einen Fall von Hypernephrom der Leber. *Österr. Ztschr. f. Kinderh.* 4: 269–279, 1950.
- Popper, H. und F. Schaffner: Die Leber; Struktur und Funktion. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1961.
- Ribbert, H.: Das maligne Adenom der Leber. *Dtsch. med. Wschr.* 35: 1607–1609, 1909.
- Rößle, R.: In *Handb. d. Path. Anat.* (H. Henke u. O. Lubarsch) V, 1, Berlin: Springer-Verlag, 1930.
- Rosenblatt, M. S. and J. A. May: Primary Carcinoma of the Liver in Infants and Children. *Northwest Med.* 45: 96–97, 1946.
- Roth, D. and P. A. Duncan: Primary Carcinoma of the Liver after giantcell hepatitis of Infancy. *Cancer (Philad.)* 8: 986, 1955.
- Salomone, P.: Die Erstgewächse der Leber. *Minerva pediat. (Torino)* 5: 574, 1953.
- Shumacker, H. B. Jr.: Hemangioma of the Liver. *Surgery* 11: 209, 1942.
- Stein, F.: Blutbildung in einem primären Leberkrebs und in seinen Metastasen bei einem Säugling. *Virchows Arch. path. Anat.* 322: 145, 1952.
- Steiner, M. M.: Primary Carcinoma of the Liver in Childhood. Report of two cases with a clinical review of the literature. *Am. J. Dis. Child.* 55: 807–824, 1938.
- Steiner, P. E.: Malignant tumors in children. *Case Rep. Child. Mem. Hosp. Chicago* 6: 883–885, 1947.
- Sawyer, C. D.: Primary hepatoma in infancy. *J. Pediat.* 36: 508–511, 1950.
- Stout, A. P.: Mesenchymoma, the Mixed Tumor of Mesenchymal Derivatives. *Ann. Surg.* 127: 278–290, 1948.
- Sweed, A. and T. Weinberg: Hemangioendothelioma of Liver in Infancy. *Am. J. Dis. Childhood* 80: 436–441, 1950.
- Tomsykoski, A. J. and R. C. Stevens: Embryonalzellen-Carcinom der Leber. *J. Pediat.* 43: 309, 1953.
- UICC: *Illustrierte Tumor-Nomenklatur*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1965.
- Vidabaek, A.: Haemangioendothelioma of the Liver. *Acta Paediat.* 33: 129–143, 1946.
- Vorndamme, I.: Zur Pathologie der «Riesenzellhepatitis» im frühen Säuglingsalter. *Acta hepato-splenologica* Vol. 12: 2, 79, 1965.
- Walshe, J. M. and H. H. Wolff: Primäres Carcinom der Leber nach Virus-Hepatitis. *Lancet* 1952 II, 1007.
- Warvi, W. N.: Primary neoplasmas of the liver. *Arch. Path. (Chicago)* 37: 367, 1944.

- Wells, H. G.*: Occurrence and significance of congenital malignant neoplasm. Arch. Path. (Chicago) 30: 535-601, 1940.
- Wilbur, D. L., D. A. Wood and F. N. Willett*: Primary Carcinoma of the Liver. Ann. Int. Med. 20: 453-485, 1944.
- Wilens, G.*: Adenoma of the Liver. Am. J. Dis. Child. 55: 792-797, 1938.
- Willeford, G. and V. A. Stemberge*: Primary Sarcoma of Liver. Report of a case. Am. J. Dis. Child. 80: 404-407, 1950.
- Williams, A. W.*: Liver Tumour of Mixed Type. Brit. J. Surg. 41: 13-15, 1953.
- Willis, R. A.*: Pathology of Tumors, 2d ed. St. Louis, C. V. Mosby Co. 1953.
- Yamagiwa, K.*: Zur Kenntnis des primären parenchymatösen Lebercarcinoms (Hepatoma). Virchows Arch. f. path. Anat. 206: 437, 1911.
- Yarbrough, S. M.*: Report of a case of Teratoma of the Liver in an Infant. Texas J. Med. 40: 426-427, 1944.
- Zschiesche, W.*: Lebercirrhose und primäres Lebercarcinom nach Morbus hemolyticus neonatorum. Zbl. Path. 101: 265, 1960.

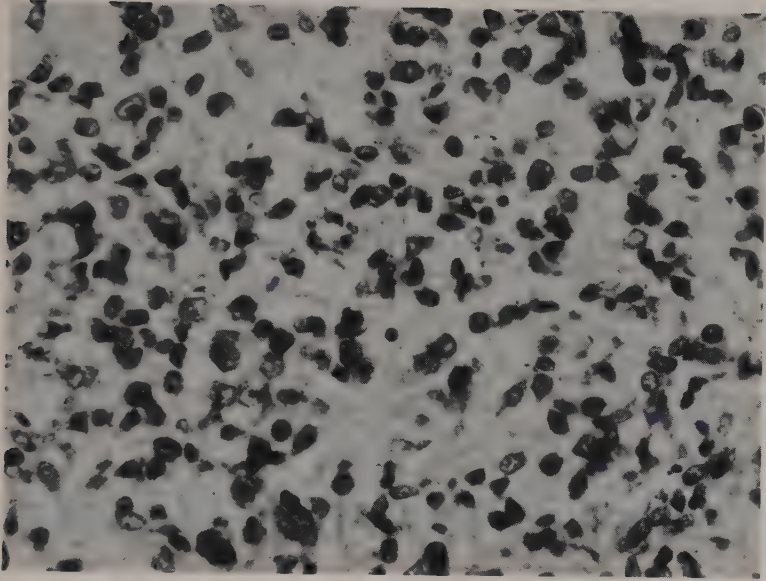


Abb. 1

Primitives, embryonales Lebercarcinom. Sog. Meristom.
9 Wochen altes Mädchen (S. N. 1174/54). Beobachtung 5. Vergrößert 1:380.

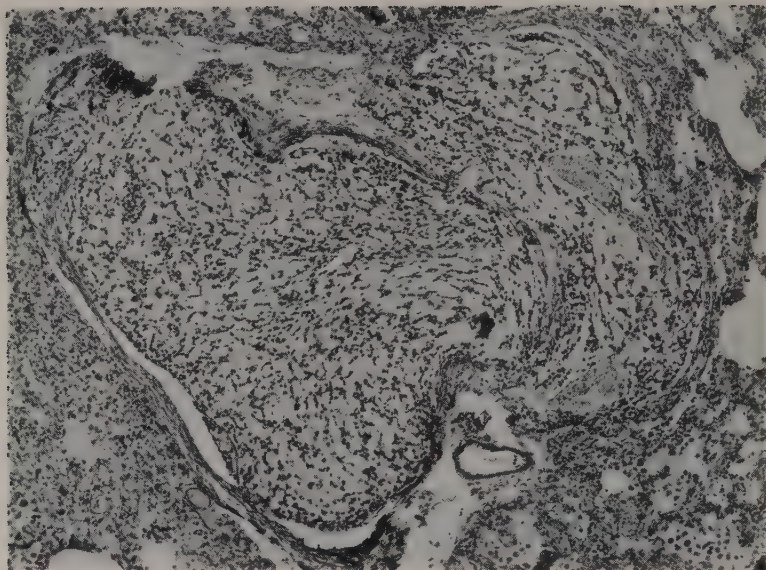


Abb. 2

Primitives, embryonales Lebercarcinom. Sog. Meristom. Tumoremboli in Lungengefäßen. Teilweise myxomatöses Stroma.

9 Wochen altes Mädchen (S. N. 1174/54). Beobachtung 5. Vergrößert 1:70.

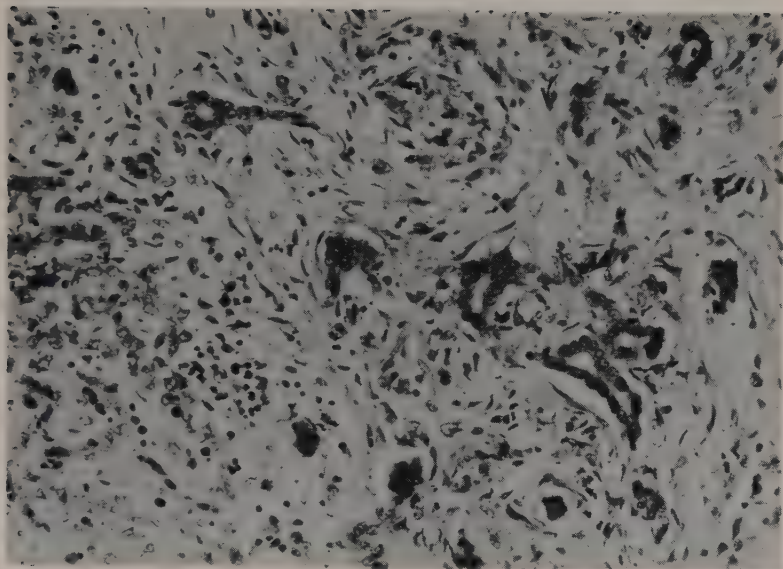


Abb. 3

Primäres, dysontogenetisches Lebercarcinom. Embryonaler Tumor mit Bildung von Schläuchen. Stroma teilweise hyalinisiert.

4 $\frac{1}{2}$ Monate alter Knabe (S. N. 415/64). Beobachtung 8. Vergrößert 1:210.

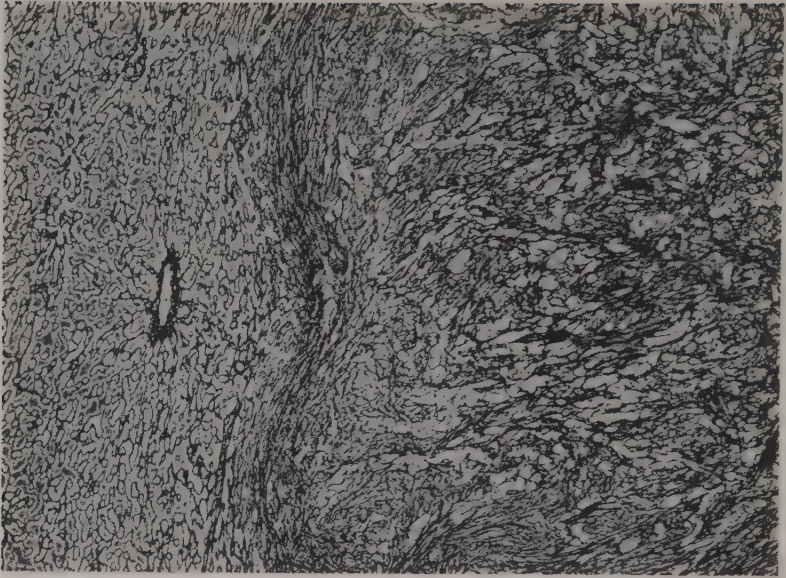


Abb. 4

Primäres, dysontogenetisches Lebercarcinom. Stark entwickeltes retikuläres Tumorstroma neben tumorfreiem, stark komprimiertem Leberparenchym.
 4½ Monate alter Knabe (S. N. 415/64). Beobachtung 8. Silberimprägnation.
 Vergrößert 1:60.

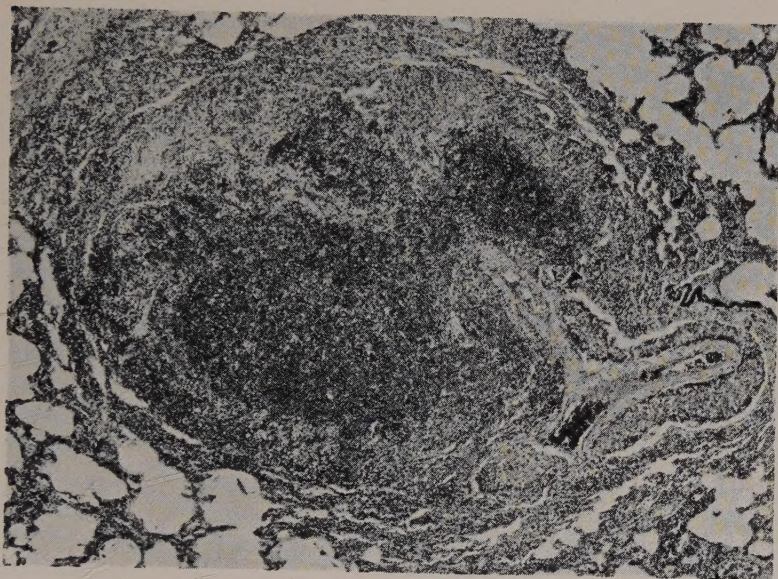


Abb. 5

Primäres, dysontogenetisches Lebercarcinom. Lungenmetastase mit Lymphangiosis carcinomatosa.

4½ Monate alter Knabe (S. N. 415/64). Beobachtung 8. Vergrößert 1:40.

